Istituto di Clinica Chirurgica della Regia Università di Roma

DIRETTO DAL

Prof. Francesco Durante

Al Prof. Foà
Omaggio dell'a.

Dott. D. B. RONCALI

Aiuto alla Cattedra di Patologia Speciale chirurgica dimostrativa

STATO PRESENTE DELLE NOSTRE COGNIZIONI

SOPRA

L'ETIOLOGIA DEL CANCRO

144

RELAZIONE

All'XI Congresso della Società Italiana di Chirurgia

(Estratto dagli *Atti della Società Italiana di Chirurgia*)

ROMA
TIPOGRAFIA INNOCENZO ARTERO
Piazza Montecitorio, 124

1897

Istituto di Clinica Chirurgica della Regia Università di Roma

DIRETTO DAL

Prof. Francesco Durante

Dott. D. B. RONCALI

Aiuto alla Cattedra di Patologia Speciale chirurgica dimostrativa

STATO PRESENTE DELLE NOSTRE COGNIZIONI

SOPRA

L'ETIOLOGIA DEL CANCRO

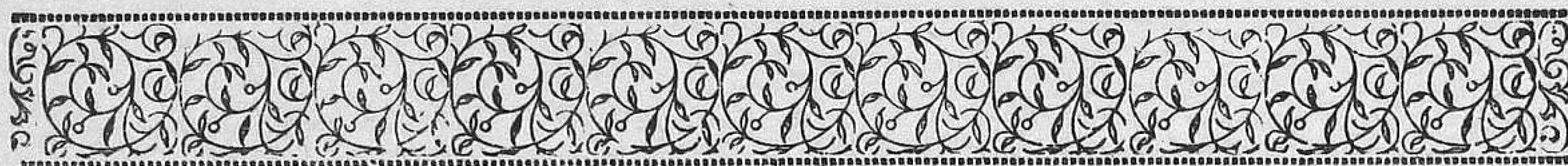
RELAZIONE

All'XI Congresso della Società Italiana di Chirurgia

(Estratto dagli *Atti della Società Italiana di Chirurgia*)

ROMA
TIPOGRAFIA INNOCENZO ARTERO
Piazza Montecitorio, 124

1897



Dott. DEMETRIO BRUTO RONCALI. — Stato presente delle nostre cognizioni sopra l'etiologia del cancro. — *Relazione al XI° Congresso Italiano di Chirurgia.*

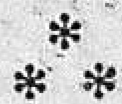
Signor Presidente!

Signori del Congresso!

Per deliberazione del Comitato Esecutivo a me oggi è conferito l'altissimo incarico di sottoporre al Vostro illuminato giudizio lo stato presente delle nostre cognizioni sopra l'origine delle riproduzioni maligne.

La questione dell'etiologia del cancro, Illustri Signori, è ben lungi dall'essere definita ancora, e se i recentissimi studi ci hanno di molto avvicinato alla meta, cammino parecchio ciononpertanto ci resta a percorrere, avanti che noi si possa securamente affermare, che questo insino ad oggi, impenetrabile dedalo, è stato scrutato ed illuminato in ogni sua singola parte.

Avanti che io entri ad enumerare i fatti fino ad oggi indiscutibilmente acquisiti, non stimo inutile cosa fare a Voi un accenno della storia dell'etiologia del cancro. Sorvolerò sopra tutte quelle teorie che attualmente non hanno più che un valore storico, e mi fermerò soltanto sopra le teorie *embrionale* e *parassitaria*, le quali ambedue devono sussistere indipendentemente l'una dall'altra non solo, ma anche qualche volta l'una all'altra andare *accoppiate.*



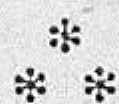
La *teoria embrlonale* la dobbiamo al Durante. Egli, nel 1874, prendendo le mosse dal frequente svilupparsi dei tumori maligni sopra i nei materni, colla scorta dell'istologia e dell'embriologia potè assurgere a questa conclusione: « che gli elementi i quali hanno conservato i caratteri anatomici embrionali nell'organismo adulto, o che li hanno riacquistati per un deviamento delle attività chimico-fisiologiche, rappresentano gli elementi generatori di ogni neoplasma propriamente detto e specialmente di quelli maligni. Tali elementi rimangono inclusi tra i tessuti bene sviluppati, per anni ed anni, senza dare sentore della loro esistenza; quando un'irrıtazione, un semplice stimolo basta, ad eccitare in essi quel movimento e quelle propietà cellulari che il calorico eccita negli elementi della macula germinativa dell'uovo dei volatili, rimasti inerti dal momento che vennero fuori dalla cloaca. Infatti se noi riflettiamo per poco, quanto può essere complicata la disposizione de' tessuti, che concorrono alla costituzione organica di un cancro epiteliale, non possiamo fare a meno di ammettere che la genesi del cancro in un punto limitato dell'organismo si deve alla riproduzione di intieri atti embrionali rappresentati dalle cellule che posseggono le proprietà anatomo-fisiologiche a ciò necessarie ».

Questa teoria non deve nè può essere bandita dalla Patologia, credo però che si debba un tantino restringere la cerchia della sua influenza e circoscriversi a speciali tumori quali: le cisti dermoidi, i tumori organoidi benigni e i tumori risultanti da tessuti che fisiologicamente non si rinvengono in quegli organi in cui si sono estrinsecati. « Non vi è neoplasma ove meglio del teratoma possa dimostrarsi che i germi embrionali rappresentano il momento etiologico essenziale » scrisse il Durante nel suo *Trattato di Patologia Chirurgica* e con grande fondamento di causa.

***

Il tipo dei tumori organoidi benigni è l'*adenoma*, il quale non può trarre origine parassitaria non già perchè è un tumore ghiandolare, ma perchè in esso manca la *malignità*, la quale non può esistere in un neoplasma, indipendentemente dalla presenza di un elemento estraneo, ossia del *parassita*. Ammettere che quell'istesso germe embrionale, che nella vita intrauterina, proliferando, aveva prodotto la nostra compagine organica, compiendo ora la stessa funzione, nel nostro organismo, durante la vita extrauterina, dia origine ad un prodotto incompatibile con quella istessa vita da lui precedentemente coadiuvata, è quanto, Illustri Signori, io stento a credere, dappoichè mi parrebbe la stessa cosa come se ammettessi che i tessuti fisiologici provenissero da tessuti morbosi, che noi stessi fossimo dei tumori maligni.

Allorquando però, l'adenoma diventa màligno, allorquando cioè subisce la trasformazione in epitelioma a cellule embrionali od in sarcoma, allora è il momento in cui si può pensare, che *la teoria embrionale si è accoppiata alla teoria parassitaria*, cioè a dire che il *germe parassitario si è sovrapposto al germe embrionale*. In questo caso l'adenoma sarà stato il punto di richiamo del germe, avrà agito da *locus minoris resistentiae*, rendendo possibile che in esso il parassita si localizzi, si sviluppi, si moltiplichi e determinando la tumultuosa proliferazione dell'elemento epiteliale, che per la presenza del parassita non raggiunge il tipo fisiologico, ma rimane allo stato embrionale, lo metamorfosi in epitelioma maligno. Se i leucociti accorsi nell'adenoma richiamati dalla presenza dei parassiti si organizzano in elementi stabili, e nello stesso tempo gli elementi fissi del connettivo e gli endoteli dei vasi entrano in una sconfinata moltiplicazione, in tal caso avremo la trasformazione dell'adenoma in sarcoma. Lo stesso intervento si può pensare che avvenga nel teratoma, in quelle rare volte che si metamorfosa in epitelioma.



I punti di contatto che il clinico decorso de' neoplasmi maligni ha con quello delle infezioni croniche fece nascere e giustamente il concetto, che anche i tumori fossero di origine parassitaria. Contemporaneàmente alla teoria embrionale nacque la parassitaria nel 1874 coi lavori del Nepveau. Da quell'epoca, fino al principio del 1895, periodo in cui la storia del parassitismo entrò in una novella fase, i lavori sopra l'argomento si succedettero come onda a onda; ma sia per la grande diversità delle forme descritte e figurate; sia perche non sempre quello che si era chiamato parassita era realmente tale; sia perchè quasi tutti gli autori si erano ingannati intorno alla vera natura del parassita; sia finalmente perchè la prova sicura, che queste forme erano parássitarie non era stata data, non esistendo: nè reazioni coloranti e chimiche speciali, nè colture pure e nemmeno riproduzione di processi negli animali, questi lavori, ebbero contro acerbi oppositori e non poterono conseguire per sè l'universale suffragio.

Nella storia del parassitismo ne' tumori, non seguirò l'ordine tracciato dal Fabre Domergue prima e dal Pianese poi, dappoichè il raggruppamento delle varie forme parassitarie in tipi è arbitrario e non risponde alla verità dei fatti.

Sopra quale base infatti il Fabre Domergue ed il Pianese si appoggiano per dire: che il pseudococcidio del tipo Darier è diverso da quello del tipo Albarran, Nils Sjobring, Foà, Soudakewitch, ecc.?

Come fa il Fabre Domergue a chiamare pseudococcidio il corpo fuxinofilo del Russell, quando lo stesso Russell, dimostrandone il modo di riproduzione l'ha chiamato giustamente fermento?

Come fa il Pianese, egli che possiede colture pure di blastomiceti patogeni a non tener conto dell'analogia morfologica che i blastomiceti nei tessuti offrono colle forme di inclusione dai vari autori descritte nelle cellule del can-

cro e a non accorgersi che questi blastomiceti, allorquando in essi la riproduzione abortisce, allora riproducono le stesse forme descritte dal Korotneff come *Rophaloecphalus carcinomatosus?*

Come fa questo autore, a perseverare sopra le orme del Fabre Domergue, salvo lievi differenze, e proseguire raggruppando i così detti coccidi descritti dai vari autori in tipi diversi, oggi che è dimostrato che i blastomiceti nei tessuti riproducono tanto le forme del Darier, quanto quelle dell'Albarran, di Foà, di Soudakewitch, di Borrel, di Podwissozki, di Sawtschenko, di Vedeler, ecc.?

Ma proseguiamo oltre e sopra la scorta delle opere che dal 1874 fino al gennaio 1895 si pubblicarono, dividiamo la storia del parassitismo nel crancro nei seguenti periodi:

I° — *Periodo di osservazioni ed interpetrazioni errate;*

II° — *Periodo di osservazioni esatte ed interpetrazioni errate;*

III° — *Periodo di osservazioni ed interpetrazioni esatte non sperimentalmente dimostrate;*

IV° — *Periodo di osservazioni ed interpetrazioni esatte sperimentalmente dimostrate.*

I° — Il primo periodo, noto ancora colla denominazione di *periodo della teoria schizomicetica del cancro* si inizia nel 1872 colle memorie del Nepveau. Egli aveva trovato microbi negli epiteliomi ma ad essi non conferì alcuna azione specifica. Non fu che nel 1886 che agli schizomiceti si conferì importanza nella genesi del cancro e ciò coi lavori del Rappin, dello Scheurlen e del Fraenkel. Il Rappin dal succo di 16 neoplasmi isolò un diplococco che, inoculato nel coniglio, produceva noduli nelle gato, uccidendo l'animale di marasma. Scheurlen nel 1887 disse di avere trovato essere il fattore specifico del cancro un bacillo sottilissimo e nello stesso anno il Fraenkel confermò la scoperta. Anche il Ferrero rinvenne in un epite-

lioma un bacillo sporigeno morfologicamente identico a quello dello Scheurlen. Bacilli negli epiteliomi descrissero ancora Schill, Freire, Pirrin, Bernabei, Sanarelli, Landerer Maiocchi, Maffucci, Babes, Rosenthal, Kubassoff e vari altri. Shattock e Ballance trovarono cocchi nei tumori e finalmente Manfredi, riscontrò un micrococco molto simile a quello della polmonite.

Questa teoria doveva necessariamente cadere perchè fondata sopra osservazioni errate e sopra esperienze di coltura e di inoculazione inconcludenti. Tutti i ricercatori infatti, che dai sarcomi e dagli epiteliomi erano giunti a isolare cocchi e bacilli, costantemente all'inoculazione negli animali ebbero o *risultati negativi*, essendo stati i *microgermi saprogeni* o *saprofiti*, come si dimostrò per il bacillo dello Scheurlen, che il Fraenkel e lo Sanger identificarono con quello della patata, il Pfeiffer col *Proteus mirabilis* ed il Sanquirico e Sanarelli con un saprofita della cute già descritto dal Bizzozzero e Bordoni Uffreduzzi; o *infezioni generalizzate* essendo stati i *microgermi setticoemici*. L'unico risultato positivo era stato quello del Rappin, ma in oggi tutti sanno, come molti siano quei microgermi che inoculati producano granulomi, ossia veri processi pseudotubercolari.

L'altro errore della teoria era stata l'affermazione della possibile provenienza del cancro degli schizomiceti, mentre si sapeva che nessuno degli schizomiceti conosciuti possedeva tendenze a generare tumori propriamente detti. Fra gli schizomiceti che danno qualche parvenza di tumori vanno annoverati il bacillo della tubercolosi; quello della morva, il bacillo della lebbra, ecc; ma il granuloma generato da questi parassiti, nella sezione non rivela mai un processo neoformativo nel vero senso della parola, ma un processo essenzialmente flogogeno. In questi granulomi manca un carattere importante, che da sè solo basta a farli distinguere dai tumori, ed è, che gli elementi non tendono e non raggiungono mai un tipo fisiologico come spesso fanno gli elementi dei neoplasmi maligni. Era stato quindi illogico da parte degli anzidetti osservatori l'avere anche da lontano

pensato, che uno schizomicete avesse mai potuto generare un sarcoma od un epitelioma; ed è per questo che ho contraddistinto questa fase della storia del parassitismo del cancro col nome di *periodo di osservazioni ed interpetrazioni errate*.

II° — Il *secondo periodo* o *della teoria coccidica del cancro* è veramente brillante per l'importanza grandissima delle opere pubblicate le quali hanno dato una notevole spinta alle nostre cognizioni sopra l'etiologia dei tumori maligni. Le *osservazioni* fatte in questo periodo sono *esatte*, ma le *interpetrazioni errate*. E l'errore sorse il giorno in cui gli osservatori si lasciarono influenzare perchè il Hallè, il Virchow, il Gübler avevano riscontrato protozoi nei tumori dell'uomo, e l'Emer, il Dressler, il Grassi, il Rivolta, il Podwissozki ed il Lindmenn coccidi nei reni dell'uomo. La impressione di ciò fu così grande, che tutti si credettero di rinvenire una fortissima analogia morfologica fra i coccidï e le loro fasi di moltiplicazione e le inclusioni nelle cellule del cancro e le loro supposte fasi di riproduzione.

Gli autori, convinti di trovarsi nell'epitelioma e nel sarcoma di fronte a *coccidi*, sopra la scorta dello studio del *Coccidium oriforme* e sopra quello delle lesioni indotte da questo parassita nel fegato del coniglio, non che sopra la guida dei fenomeni di moltiplicazione dei coccidi desunti dal modo di comportarsi di questi esseri nei tessuti dell'uomo e degli animali, si dettero alla ricerca delle analogie che il supposto coccidio del cancro presentava coi veri coccidi, riscontrando in questo pseudococcidio non solo tutte le fasi della sporificazione, ma eziandio tutto il ciclo di formazione dei corpuscoli falciformi, prendendo per spore e per cisti sporifere, processi di degenerazione grassa o ialina, sia del nucleo che del protoplasma cellulare e per corpuscoli falciformi le disposizioni svariatissime che la sostanza nucleare assume allorquando subisce la degenerazione iper ed ipocromatolitica.

Fondata sopra tali concetti errati la teoria coccidica

del cancro necessariamente dovè sottostare alle conseguenze del suo peccato di origine e subire tutti gli attacchi e le critiche degli oppositori della genesi parassitaria dei tumori. *Erano nel vero* infatti, il Power D'Arcy, lo Steinhouse, il Fabre Domergue, il Klebs, il Duplay e Cazin, il Noeggerath, il Török, l'Unna, il Cornil, il Kiener, il Petersen, il Classen, l'Hansenmann, lo Stroebe, il Ribbert, lo Steven, il Pianese, il Trambusti, ecc.; di oppugnare i coccidi del cancro, quando vedevano che le forme descritte dal Darier, dall'Albarran, dal Malassez, dal Gallowey, dal Borrel, dal Kurstenier, dal Bouchard, dal Clarke, dal Kahane, da Nils Sjobing, dal Foà, dal Soudakewitch, dal Podwissozki e Swtschenko, da Ruffer e Walker, da Ruffer e Plimmer, dal Korotneff, dal Kurloff, dal Vedeler, dal Jurgens, ecc.; nei neoplasmi maligni dell'uomo, come coccidi, non avevano le proprietà morfologiche e biologiche, nè delle Gregarine, nè dei Coccidi, nè dei Microsporidi, nè dei Mixosporidi, e quando sapevano che nessuna specie di Sporozoario di quelle a noi note generino neoplasmi, sia nei sotto-regni degli Invertebrati che nel sotto-regno dei Vertebrati; ma *erano nel falso,* allorquando quelle forme volevano assolutamente ritenere la risultanza della degenerazione del nucleo e del protoplasma cellulare e non riconoscere e non accorgersi, che se in quelle inclusioni, i dati perchè si estimassero per coccidi non vi erano, all'incontro sussistevano altri dati, perchè la loro natura parassitaria luminosamente si riconoscesse. Per queste ragioni le demolizioni persistenti della scuola antiparassitaria non hanno arrecato alcun giovamento, o se i sostenitori della teoria *hanno errato nella interpetrazione*, ad essi ciononpertanto il grande merito di essere stati i primi a dare colle loro *esatte osservazioni* la spinta più potente agli studi sopra la genesi del cancro.

Non è possibile nel tempo che mi è concesso di partitamente discutere di tutte le forme di inclusioni descritte dai vari autori, mi limito perciò a riportare la descrizione di quelle del Foà e del Soudakewitch, i due osser-

vatori più eminenti, *che hanno descritto e figurato soltanto forme parassitarie e non degenerazioni cellulari.*

Il Foà negli epiteliomi ghiandolari descrisse e figurò le varie forme che possono presentare i parassiti nei tumori. Nell'esame a fresco, i parassiti si vedevano circondati di capsula e posti nel protoplasma e mai nel nucleo della cellula. Le forme giovani si mostravano: « come uno o più corpuscoli colorati debolmente coll'ematossilina e che apparivano ora uniformi od omogenei, ora muniti di un granulo più oscuro al centro ». Il Foà vide ancora forme parassitarie più voluminose delle precedenti « costituite da un nucleo centrale circondato da uno spazio chiaro limitato da una capsula, sicchè tutto l'insieme del corpuscolo aveva l'aspetto cistico ».

« Talvolta i parassiti giacevano presso la concavità del nucleo; erano grossi quasi quanto un globulo bianco, ed erano limitati da una capsula colorata intensamente e finamente striata. Nel centro eravi un grosso corpicciuolo intensamente colorato, limitato da un alone assai sottile e trasparente di protoplasma. Questo, in alcuni corpuscoli, poteva vedersi così pieghettato alla periferia da prendere l'aspetto di una coccarda, ed in alcuni rari casi il protoplasma seguiva una specie di regolare segmentazione, così da ricordare una figura di rosetta ».

« In altro caso prevalsero le forme cistiche. Erano grandi corpi limitati da una capsula a doppio contorno. Il contenuto talvolta si colorava in azzurro, e vi si scorgevano uno o parecchi corpuscoli tondeggianti di disuguale grossezza, di configurazione regolare, come se fossero provenute da un' uniforme segmentazione dell'unico corpuscolo centrale primitivo ».

« Altri casi erano segnalati per la presenza di accumuli di numerosi corpicciuoli minutissimi nel protoplasma cellulare. Essi erano costituiti da un granulo centrale, circondato da uno spazio chiaro e da una sottile capsula colorabile; stavano essi ad ammassi minuti e compatti, oppure, man mano erano più grossi, andavano separandosi gli uni dagli altri, assumendo una sempre più pronunciata

forma cistica ed accrescendo notevolmente di volume. Vi erano cellule contenenti accanto al nucleo dei corpi grandi, tondeggianti ed ovali, costituiti da una capsula limitante uno spazio riempito da un tenue ammasso di protoplasma debolmente colorato dall'ematossina e contenenti un grosso corpo centrale rotondo colorato più intensamente in azzurro. Nello stesso pezzo erano visibili dei grandi corpi cistici limitati da una forte capsula colorata e da un contenuto, o abbondante o granuloso mascherante ogni altro particolare. o raro, filamentoso, così da lasciare visibili numerosi corpicciuoli omogenei colorati dall'ematossilina. Se i diversi aspetti che ho descritto dipendono da varietà di parassiti o non piuttosto da diverse fasi di sviluppo di un medesimo parassita è quistione che non mi sento fin d'ora in grado di risolvere ».

« Occorre per questo raccogliere una copia assai maggiore di materiale. La regolare segmentazione del protoplasma, in taluni casi, così da dare al corpuscolo l'aspetto di una coccarda o di una rosetta, la regolare geometrica segmentazione o striatura della capsula potrebbero accennare ad un modo particolare di sviluppo del parassita, analogo a quello che fu descritto pei parassiti della malaria. Invece le forme spiccatamente cistiche con contenuto granulare più o meno copioso parrebbero indicare la formazione di spore entro una cisti ».

Finalmente al Foà dobbiamo la nozione della distribuzione dei parassiti nei tumori maligni. Egli è stato il primo a dire che questi parassiti eccezionalmente si riscontrano nelle parti centrali e degenerate del neoplasma mentre invece si rinvengono frequentemente nelle porzioni periferiche e giovani. Gli studi ulteriori non hanno fatto che pienamente confermare l'esattezza delle osservazioni del Foà.

Il Soudakewitch nella descrizione dei corpi cancerosi si espresse così: « I corpi inclusi sono muniti di una capsula più o meno spessa, ed hanno forme variabilissime, ora rotonde, ora irregolari, avendo l'aspetto di una cellula ameboide, ora vermiformi o semilunari. In alcuni, attorno ai corpi ameboidi, appare uno strato granulare di

sostanza finamente granulosa, poscia si intravede una formazione analoga del nucleo, e finalmente un nucleo, avente un'affinità per i colori specialmente nucleari. Finalmente io trovai nella cellula cancerosa un' altra cellula meno grande avente una capsula distinta, che per le dimensioni e per la struttura si avvicina a un leucocito. Le inclusioni le più complete sono quelle fornite o di una capsula o quelle che possono essere risguardate come inclusioni doppie, ed il loro contenuto è talvolta multiplo, tal'altra voluminoso ed altre volte piccolissimo. In casi comparativamente rari, vi erano 2, 3 ed anche 5 corpi inclusi in una cellula, corpi che erano in tal caso sempre meno voluminosi che allorquando essi si trovavano allo stato di inclusioni multiple.

Il Soudakewitch concluse in questi termini la sua prima memoria: « Riassumendo mi credo autorizzato di dire che in tutti i 95 casi di cancri da me studiati ho sempre riscontrato parassiti intracellulari appartenenti alla classe degli Sporozoari ».

» La presenza del parassita determina da un lato una ipertrofia della cellula e talvolta anche una modificazione del suo protoplasma e dall'altro, differenti modificazioui del nucleo, sovente nel senso della cariocinesi ».

Descrizioni più sintetiche e nello stesso tempo più conformi al vero non si possono concepire e credo di non incorrere nella taccia di soverchio entusiasmo affermando, Illustri Signori, che le ricerche del Foà e del Soudakewitch segnano il periodo veramente classico della storia del parassitismo del cancro.

Intanto, dallo studiodei lavori di tutti i ricercatori si ricavano questi due fatti in pro dell'origine parassitaria del cancro; α) che tutti gli osservatori sono concordi nel conferire alle forme da loro stimate parassitarie, caratteri fissi e fondamentali come: capsula a unico o a doppio ontorno rifrangente, aloni ialini, protoplasma omogeneo o granuloso sito nel centro o alla periferia e granuli rinfrangenti in numero di 2 a 4 o più nel protoplasma cromatico; β) che questi caratteri rispondono pienamente a quelli che

noi sperimentalmente possiamo riprodurre allorquando inoculiamo blastomiceti nei tessuti degli animali.

Di fronte a questo completo accordo dei sostenitori della teoria parassitaria, vengono gli oppositori i quali affermano che le anzidette forme altro non essere che la risultanza della degenerazione di nuclei e di cellule; e maraviglioso a dirsi, in questa affermazione non uno è concorde coll'altro nel definire a che specie di degenerazione appartengano questi supposti coccidi.

Infatti si invocò la *degenerazione grassa* dal Malassez, la *degenerazione colloide* dal Török, dall'Unna, dal Fabre Domergue, dal Török e Tommasoli, dal Malassez; la *degenerazione ialina* dall' Unna; la *degenerazione cornea* dal Kiener, dal Fabre Domergue, dal Petersen; la *degenerazione mucosa* dal Kosinsky, dal Hlava e Obrzut; la *cheratinizzazione* dal Petersen; la *degenerazione de'leucociti e dei corpuscoli rossi del sangue* dal Claessen, dal Hlava, dall'Obrzut, dal Török; la *degenerazione dei nuclei delle cellule polinucleate* dal Cornil, dal Kiener; la *degenerazione delle formazioni endogene* dal Virchow, dallo Steven; le *forme di cariocinosi abortiva con speciale degenerazione*, dal Ribbert, dal Hansenmann, ecc.; le *degenerazioni idropiche*, dal Muller, dal Power D'Arcy; la *ipercromatolisi* e la *ipocromatolisi* dal D'Anna; la *vacuolizzazione*, dal Trambusti; *tutte le degenerazioni* finalmente dal Pianese.

Potrei per parecchio proseguire con questa dissonanza di opinioni, la quale è la più evidente dimostrazione della vacillante base che hanno le ragioni degli oppositori della teoria non solo, ma della poca sicurezza che li ha guidati nello stabilire a quale genere di degenerazioni queste inclusioni si debbono ascrivere. Noi, leggendo questi lavori, si assiste a questo stranissimo fenomeno, che una stessa inclusione, sotto agli occhi di un diverso osservatore, si trasforma in più cose a un tempo.

E la causa di ciò proviene dal fatto, che gli oppositori della teoria, anzichè comprovare, come avrebbero dovuto, colle reazioni chimiche, le loro asserzioni; si sono

accontentati del solo criterio morfologico e di quello delle colorazioni assai fallace, per dire che questa era una degenerazione ialina e l'altra una degenerazione colloide o mucosa o cornea, ecc.; rendendosi così ancor più criticabili di coloro i quali sopra al solo criterio morfologico affermavano la natura coccidica di quei corpi; dico più criticabili, dappoichè, quelli i quali contraddicono i fatti da altri sostenuti, sono nell'obbligo strettissimo di corroborare le loro affermazioni con argomenti innanzi alla cui evidenza tutti s'hanno a inchinare. Gli oppositori della teoria non facendo ciò, si sono esposti inoltre alla spiacevole sorpresa di sentirsi dire: che essi hanno descritto, come in realtà hanno fatto, quali forme degenerative di provenienza cellulare, corpi che in realtà, erano di natura parassitaria.

Ma v'ha di più. Mentre da ogni parte si grida che le degenerazioni riproducono esattamente le forme ritenute per parassitarie dai sostenitori della teoria coccidica, non uno degli oppositori è stato nel caso di presentarci una sola figura che potesse anche da lontano riprodurre le forme, estimate parassitarie e che lo sono realmente, dai sostenitori di questa teoria E se qualcuno ha messo avanti qualche forma, simile alle figure più dimostrative e indubbiamente parassitarie, illustrate dai fautori della teoria coccidica, nella foga di vedere degenerazioni ovunque ed in ogni dove, ha preso per degenerazioni, inclusioni realmente parassitarie, e quel che più monta non in istato di degenerazione, le quali colle degenerazioni dei tessuti non possedevano alcuna parentela. Dando uno sguardo alle cinque tavole che adornano il paziente lavoro del Fabre Domergue, ed alle otto che illustrano l'elaborata monografia del Pianese, si rimane sorpresi di un fatto; che nonostante ogni buon volere, questi autori non sono stati nel caso di riprodurre una sola figura che morfologicamente rassomigliasse quelle del Foà, del Soudakewitch, del Russell, del Vedeler e di tanti altri che hanno figurato e descritto veri parassiti.

III° — Il terzo periodo della storia del parassitismo del cancro, Illustri Signori, si può estimare, concedetemi l'arrischiata immagine, lo scisma di pochi spiriti eletti dalle universali credenze coccidiche. Questo periodo s'inizia coi lavori del Russell nel 1890 e si continua e si chiude con quelli del Banti e del Nisser nel 1894. Il Russell descrisse i fattori del cancro in forma di corpi sferici, omogenei e privi di qualsiasi struttura, muniti di uno spazio chiaro circondante che si colora debolmente, che si dispongono a gruppi di più individui nei tessuti e che si trovano tanto entro i leucociti, quanto entro le cellule del tumore ed in mezzo al connettivo e che si moltiplicano per gemmazione come i funghi gemmanti del Naegeli. Il Banti rinvenne gli stessi corpi nel morbo di Paget, senza conferire ad essi alcuna importanza genetica e finalmente il Nisser dal sangue di una donna in preda a epitelioma dell'utero isolò blastomiceti in coltura pura e disse che questi erano i fattori del cancro.

IV° — Le ricerche sperimentali del Sanfelice sopra l'azione patogena dei blastomiceti in relazione all'etiologia del cancro ed i miei studi istologici e sperimentali sulla presenza di questi esseri negli adeno-carcinomi e nei sarcomi, aprono le porte al quarto ed ultimo periodo della storia del parassitismo del cancro, ossia alla teoria blastomicetica.

Nel 31 gennaio 1895, infatti, il Sanfelice disse di avere isolato un blastomicete dall'ambiente, che inoculato nelle cavie determinava noduli nei quali i blastomiceti, con un metodo suo speciale di colorazione, apparivano molto simili per aspetto alle forme descritte come coccidi nei cancri dell'uomo.

Nel 20 febbraio dello stesso anno, apparve la mia prima memoria sopra la presenza dei blastomiceti negli adeno-carcinomi dell'ovario, nella quale, entro le cellule del tumore, descrissi ed illustrai speciali parassiti, che per la prima volta, col criterio delle colorazioni specifiche mie e del Sanfelice, con quello delle reazioni chimiche e col

criterio della identità morfologica fra le mie forme con quelle riprodotte sperimentalmente nei tessuti delle cavie dal Sanfelice, sostenni fossero di origine vegetale ed appartenenti alla classe dei fermenti organizzati. Inoltre, dopo ammessa l'origine parassitaria degli adeno-carcinomi ovarici, provai con le descrizioni e le figure dei vari autori alla mano, una per una, come tutte le forme dei vari autori descritti per coccidi o sporozoi nel cancro, possedevano *tutti* e *solo* i caratteri dei blastomiceti e mi credetti perciò autorizzato a concludere: che tutti, gli autori avevano veduto realmente parassiti, ma tutti ad eccezione del Russell, del Banti e del Nisser, avevano errato nel classificare a che ordine di parassiti queste inclusioni appartenevano. Nei lavori successivi, mentre confermai i fatti osservati per altri adeno-carcinomi e per vari sarcomi, descrissi le stesse forme anche nelle metastasi e studiai il particolare modo di degenerare di questi parassiti negli adeno-carcinomi in quelle forme rifrangentissime che io descrissi e figurai nella mia terza memoria. Inoltre giunsi ad isolare dalle metastasi di un sarcoma mammario, da un epitelioma linguale e da un adeno-carcinoma primitivo del colon, la stessa forma di blastomicete che per il suo specialissimo modo di degenerare nei tessuti dell'uomo e delle cavie denominai *Blastomyces vitro-simile degenerans*.

Dopo la pubblicazione della sua prima nota, il Sanfelice, in una serie di importanti lavori, dette conto degli ulteriori risultati delle sue ricerche col *Saccharomyces neoformans*, dimostrando che mentre questo fermento nelle cavie produce un'infezione diffusa, generando tumori ne' vari organi, i quali sono costituiti più dall'enorme accumulo delle forme parassitarie che dagli elementi del tessuto, nei cani produce invece tumori localizzati e metastasi nei vari organi, per struttura molto simili a quelli dell'uomo. Il Sanfelice infatti ha veduto, che questo fermento nella cavia si diffonde dappertutto per la via sanguigna, arrecandole la morte in breve tempo e producendo una scarsa reazione da parte dei tessuti; mentre nei cani, lo stesso fermento, dà luogo a processi infettivi localizzati, nei quali i paras-

siti sono scarsissimi e la reazione da parte degli elementi fissi del tessuto è notevolissima. Inoltre, nella sua terza memoria sopra l'azione patogena di questo fermento nei varii animali, nella mammella dei cani trovò: « ammassi di cellule strettamente ravvicinate le une alle altre, ovvero disposte a cordoni circondati dal connettivo che ricordano la struttura di alcuni carcinomi e sarcomi, » Il Sanfelice, constatò ancora: che i blastomiceti mentre numerosissimi sono nella cavia, nei tessuti neoformati del cane sono pochissimo numerosi e la loro sede non è mai il centro della neoformazione, ma la parte periferica della stessa, come si osserva nei tumori dell'uomo. Notò eziandìo, che nelle ghiandole linfatiche i cordoni follicolari erano pieni di elementi di aspetto identico a quello che hanno le cellule che costituiscono la massa principale del tumore e che i noduli metastatici del rene erano formati dagli stessi elementi cellulari giustaposti che esistevano nei tumori della mammella. Lo stesso autore disse: che una cagna inoculata nelle due mammelle collo stesso fermento; morì di cachessia dopo dieci mesi presentando tumori in queste ghiandole di natura epiteliale. Il Sanfelice finalmente da cancri dell'utero e del labbro umani e da epiteliomi del bove giunse ad isolare in coltura pura blastomiceti che si rivelarono patogeni.

Maffucci e Sirleo, studiando le proprietà patogene di un fermento da loro denominato *Saccharomyces niger*; dissero: che le lesioni indotte da questo fermento negli animali, quantunque abbiano la tendenza alla fase regressiva e non progressiva, ciononpertanto hanno tutti i caratteri di neoformazione e non di processi puramente infiammatorii e si distaccano dai comuni tessuti di granulazione.

Queste ricerche sono state confermate e nel campo sperimentale e in quello istologico. Nel campo sperimentale il Kahane isola i blastomiceti dai cancri dell'utero; il Curtis da un mixosarcoma ottiene un fermento che denomina *Saccharamyces subcutaneus tumefaciens* che inoculato negli animali produce tumori molto analoghi a quello

dell'uomo da cui fu isolato; Corselli e Frisco in un linfoma umano rinvengono un fermento patogeno per il cane, con cui ripetono in questo animale un processo simile a quello dell'uomo, e finalmente il Pianese da epiteliomi della mammella muliebre ottiene blastomiceti patogeni per gli animali. Nel campo istologico le conferme si sono avute: dall'Aievoli, dal D'Anna e dal Binaghi per gli epiteliomi, e dal Rossi Doria per il sarcoma puerperale infettante o deciduoma maligno.

Dallo studio delle anziaccennate ricerche credo che un nesso genetico fra blastomiceti e neoformazioni maligne non possa negarsi, nesso alla cui dimostrazione siamo arrivati; α) per la via *morfologica* che ha avuto per base lo studio dell'istologia di tumori; β) per la via dell'*isolamento* dei fermenti dai neoplasmi maligni dell'uomo che ha avuto per iscopo lo studio delle proprietà biologiche, morfologiche e patogene di questi microrganismi; γ) per la via dell'*inoculazione* negli animali di blastomiceti isolati dall'ambiente che ha avuto per iscopo la riproduzione negli animali di neoproduzioni maligne. Da queste tre vie sono sorti dati di fatto che si possono riassumere nelle seguenti proposizioni:

I. Che nelle neoproduzioni maligne dell'uomo e degli animali si rinvengono entro il protoplasma della cellula e fra il connettivo corpi i quali non sono di provenienza cellulare, ma sono di derivazione estranea al tessuto animale (Sanfelice, Roncali, Rossi Doria, Aievoli, D'Anna, Binaghi).

II. Che questi corpi sono morfologicamente identici ai così detti coccidi rinvenuti dai vari autori inclusi nelle cellule dell'epitelioma e del sarcoma (Sanfelice, Roncali).

III. Che questi corpi che si rinvengono nel cancro sono anche morfologicamente identici ai blastomiceti che si possono riscontrare nei tessuti degli animali da esperimento se questi sono stati inoculati con colture pure di fermenti organizzati (Sanfelice, Roncali).

IV. Che questi corpi resistono agli acidi ed agli alcali concentrati nel modo istesso che fanno i blastomiceti che

possono sussistere nei tessuti degli animali in seguito a inoculazione (Sanfelice, Roncali).

V. Che questi corpi si rinvengono nelle neoproduzioni maligne, soltanto ed in nessun altro processo patologico (Sanfelice, Roncali).

VI. Che questi corpi nei neoplasmi dell'uomo sono distribuiti in determinate località; essi infatti si ritrovano alla periferia del tessuto neoplastico, cioè dove vi è accrescimento, e non nel centro del tumore ove ogni accrescimento è cessato ed ove non si ritrovano che elementi in degenerazione; inoltre la loro sede è, o nel protoplasma cellulare, o in mezzo ai fasci del tessuto di sostegno ed eccezionalmente nel nucleo, contingenze queste, le quali mentre escludono l'accidentalità di questi corpi, addimostrano dall'altra una vera correlazione fra essi ed il neoplasma (Roncali, Sanfelice).

VII. Che questi corpi reagiscono ad un metodo specifico di colorazione e che si possono ottenere in coltura pura dai neoplasmi maligni dell'uomo e degli animali (Kahane, Sanfelice, Curtis, Pianese, Corselli e Frisco, Roncali).

VIII. Che questi corpi che si sono ottenuti in coltura pura dai neoplasmi maligni dell'uomo e degli animali, studiati, si è trovato che sono blastomiceti, e inoculati (allorquando si sono rivelati patogeni) si è veduto che penetrano nelle cellule dei tessuti e si immettono fra le fibre del connettivo riproducendo le stesse forme di inclusione esistenti nel tumore dell'uomo e degli animali dai quali questi blastomiceti sono stati isolati in coltura pura (Sanfelice, Curtis, Corselli e Frisco, Roncali).

IX. Che questi corpi inclusi nelle cellule del cancro danno la reazione della *cellulosa* nel modo identico che fanno i blastomiceti nei tessuti degli animali apportativi per inoculazione di colture pure, ciò che costituisce un nuovo carattere che le differenzia dalle forme degenerative (Binaghi).

X. Che le lesioni che alcuni blastomiceti apportano negli animali da esperimento sono diverse a seconda della specie cui appartiene l'animale; e mano mano che si sale

nella scala zoologica, si trova: che i mammiferi di classi elevate (cane) sono meno suscettibili alla infezione con questi blastomiceti, di quello che lo sono i mammiferi di classi più infime (cavie, topi, conigli, ratti, ecc.); tanto che mentre alcuni blastomiceti nelle classi infime danno focolai generalizzati, nelle classi superiori questi stessi blastomiceti danno focolai localizzati nei punti di inoculazione e mentre nelle classi inferiori essi si trovano copiosissimi in qualsiasi regione dell'organismo, nelle superiori li vediamo assumere la stessa distribuzione nel tumore che noi abbiamo veduto assumere i corpi inclusi nei neoplasmi dell'uomo (Sanfelice).

XI. Che alcuni blastomiceti negli animali da esperimento determinano lesioni a carattere essenzialmente rigenerativo e non infiammatorio (Sanfelice, Roncali).

XII. Che nei mammiferi superiori (cani) certi blastomiceti, una volta inoculati, possono indurre nel sito dell'innesto una neoformazione, la quale poi si trapianta per la via linfatica nei varî organi uccidendo l'animale di cachessia (Sanfelice).

XIII. Che finalmente certi blastomiceti inoculati in coltura pura nella mammella delle cagne possono determinare la formazione di neoplasmi di natura epiteliale (Sanfelice).

Signor Presidente!

Signori del Congresso!

Questi, fino ad oggi, i risultati sopra l'etiologia del cancro; ripeto, molto si è fatto, ma molto ancora rimane a fare!

Si è riusciti, è vero, a trovare alcune specie di una classe di parassiti che inoculate negli animali, determinano tumori risultanti dalla proliferazione degli elementi fissi di quel tessuto nel quale si saranno localizzati e che per il decorso e per l'esito, specialmente nel cane, questi tumori

hanno una certa rassomiglianza con quelli dell'uomo; ma questi ancora non sono i tumori dell'uomo.

È mestieri si perseveri nella la *via sperimentale* e si bandisca del tutto la *morfologica* per arrivare alla soluzione del problema. La morfologia ha valso a dirci che nei neoplasmi maligni dell'uomo esistono corpi inclusi di natura parassitaria che la chimica e le colture hanno poi dimostrato essere fermenti e ciò è stato un gran passo; ma per poter affermare definita la questione dell'etiologia dei tumori maligni, ancora ci necessita la riproduzione sperimentale per mezzo dei blastomiceti di veri tumori e questo risultato non si avrà: *che allorquando coi blastomiceli isolati dal neoplasma di una determinata specie di animale, avremo riprodotto in animali della medesima specie gli stessi neoplasmi.*

Roma, 12 ottobre 1896.

